Lane Medical Library

Ueber den Einfluss des Theobromins, Coffeïns und einiger zu dieser Gruppe gehörigen Substanzen auf den arteriellen Blutdruck.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 9. Januar 1892

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Wilhelm Cohnstein

aus Berlin.

OPPONENTEN:

Hr. Dr. med. Johannes Sobotta.
- Cand. med. Fritz Borchert.
- Cand. med. Otto Ritter von Fürth.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Seinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. W. von Schroeder

Director d. pharmakol. Instituts der Univ. Heidelberg

in dankbarer Verehrung

gewidmet

vom

Verfasser.

Einleitung.

Bei der Behandlung der hydropischen Zustände — mögen sie nun durch Herz- und Lungen-, oder durch Nieren- oder durch Bluterkrankungen bedingt sein — hat man von jeher sein Hauptaugenmerk darauf gerichtet, die bei derartigen Leiden stark verminderte Flüssigkeitssecretion in den verschiedensten Organen anzuregen, um so den Organismus von dem Ballast an serösem Transsudat zu entlasten. So pflegte man schon von Alters her neben drastischen und diaphoretischen Verfahren mit Vorliebe diuretische Kuren anzuwenden, um so durch die Nieren, die ja das wesentlichste Excretionsorgan darstellen, einen möglichst starken Flüssigkeitsstrom aus dem Körper zu befördern.

Um diesem Zwecke zu genügen, schrieb die alte Pharmacopoe eine Unsumme der verschiedensten Medicamente vor, und es genügt, einen Blick in eines der Arzneibücher aus dem Ende des vorigen oder aus dem Anfang des laufenden Jahrhunderts zu werfen, um sich über die Zwecklosigkeit der meisten empfohlenen Mittel klar zu werden.

Erst seit wir durch die Untersuchungen der letzten Decennien — die sich an die Namen Ludwig und Heidenhain knüpfen — über die Secretionsvorgänge im Allgemeinen und die Nierensecretion im Besonderen schärfer zu urtheilen gelernt haben, ist es auch möglich geworden, über den klinischen Werth und die pharmakologische Wirkungsweise der verschiedenen Diuretica in's Klare zu kommen.

Da es bis jetzt trotz der eingehendsten Untersuchungen[1]) nicht möglich gewesen ist, für die Niere secretorische Nerven nachzuweisen, — wie solche für

[1]) Eckhard, Beiträge zur Anatom. und Physiol. IV. pg. 1 und pg. 153. 1869; V. pg. 147. 1870; VI. pg. 1 und 51. 1872.

andere Drüsen, z. B. die Glandula submaxillaris, sicher constatirt sind — so können wir nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse nur folgende Factoren als für die Nierenthätigkeit wesentlich ansehen:

1. Den Blutdruck im arteriellen System,
2. die, die Niere in der Zeiteinheit durchströmende Blutmenge,
3. die Integrität und Energie der secernirenden Nierenepithelien.

Jeder dieser Factoren ist seinerseits wieder von einer grossen Reihe von Umständen und Bedingungen abhängig, die also indirect wieder von Einfluss auf die Harnsecretion sein können.

ad 1. Der Blutdruck wird im Wesentlichen durch die absolute und relative Menge des circulirenden Blutes, durch das Verhalten des Herzens und durch den Reizzustand des vasomotorischen Centrums bestimmt. Verminderung der Herzenergie und Lähmung des vasomotorischen Centrums vermindern, erhöhte Herzkraft und Erregung der Gefässnerven steigern den arteriellen Blutdruck.

ad 2. Die Blutmenge, welche die Niere in der Zeiteinheit durchströmt, ist — abgesehen von der Energie des Herzens — im Wesentlichen nur von dem Verhalten der Gefässnerven der Niere abhängig. So gelingt es, durch Lähmung[2]) oder Ausrottung[3]) der Nierennerven die Blutmenge zu erhöhen und so die in der Zeiteinheit abgeschiedene Harnmenge zu vermehren. — So ist in diesem Factor eigentlich ein dem unter 1. genannten entgegenwirkendes Moment gegeben. Denn während wir z. B. durch Chloral oder Vasomotorenzerreissung eine Herabsetzung des Blutdruckes bewirken, so erzeugen wir durch die Vermehrung der die Niere durchströmenden Blutmenge doch eine Steigerung der Harnsecretion.

ad 3. Die Integrität der Nierenepithelien ist vor allen Dingen von der permanenten Zufuhr sauerstoffhaltigen Blutes abhängig. Wie die Versuche von

---

[2]) z. B. durch Paraldehyd, s. v. Schroeder, Arch. f. experim. Path. und Pharmakol. XXIV. pg. 85. 1887.

[3]) s. Eckhard, op. cit. IV. 8. Abhandlung.

Max Herrmann u. A.[4]) lehren, genügt bereits die Unterbrechung des Nierenkreislaufs für die Dauer weniger Minuten, um die Nierenepithelien zu ersticken und lange anhaltende Anurie hervorzurufen.

Die practische Wichtigkeit aller dieser theoretischen Erörterungen liegt auf der Hand, denn die klinische Erfahrung lehrt täglich, wie wesentlich es ist, dass in jedem einzelnen Falle von Hydrops das an der richtigen Stelle angreifende Diureticum verordnet werde. Es war ein sich schwer rächender Fehler früherer Aerzte, ganz nach Gutdünken und ohne Kenntniss der pharmakologischen Wirksamkeit Mittel zu verordnen, die natürlich oft das Gegentheil des gewünschten Erfolges bewirkten.

Capitel I.

Das Theobromin.

Mit dem modernen Aufschwung der Arzneimittellehre vermehrte sich die Anzahl der Diuretica recht beträchtlich, und so manches durch Empirie oder wissenschaftliches Experiment in die Praxis eingeführte neue Hydragogum hat sich trefflich bewährt. Eines der neuesten und dabei entschieden wirksamsten ist das Theobromin, zu dessen pharmakologischer Kenntniss nachfolgende Zeilen einen kleinen Beitrag liefern sollen.

Chemisches über das Theobromin.

Unsere Kenntnisse über das Theobromin sind verhältnissmässig jungen Datums. — Nachdem es Schrader[5]) ohne rechten Erfolg versucht hatte, das in den Cacaobohnen (Theobroma Cacao L.) wirksame Princip zu isoliren, gelang es Woskressensky[6]) im Jahre 1840, das letztere in grösserer Menge darzustellen und zu analysiren. Von jenem Autor stammt auch der Name Theobromin. Letzteres hat bis in die neueste Zeit hin-

---

[4]) Max Herrmann, Sitzungsber. d. Wiener Academie XLV. pg. 321. 1861. Overbeck, Sitzungsber. d. Wiener Academie XLVII. pg. 221. 1863. M. Litten, Ueber den hämorrhagischen Infarct. pg. 48 Berlin 1879.

[5]) s. bei Mitscherlich, Cacao und Chocolade. Berlin 1859.

[6]) Bullet. scientif. de l'Académ. de St. Pétersbourg. VIII No. 13. Annalen d. Chemie und Pharmacie 41 pg. 125. Journal f. pract. Chemie 1841. pg. 394. Pharmaceut. Centralhalle 1841. pg. 520.

ein nicht aufgehört, die Chemiker zu interessiren, und wir sind daher heute in der glücklichen Lage, über seine Eigenschaften und Constitution verhältnissmässig sicheren Bescheid geben zu können. Das Theobromin stellt ein weisses, in Rhomben crystallisirendes[7]) Pulver dar. Es ist in Alkalien leicht, sonst sehr schwer löslich. Nach Mitscherlich[8]) löst sich 1 Theil reines Theobromin in: 55 Theilen siedendem Wasser, 660 Theilen Wasser von 20°, 1600 Theilen Wasser von 0°, 47 Theilen kochendem und 1460 Theilen kaltem Alkohol, 600 Theilen kochendem und 17000 Theilen kaltem Aether, 105 Theilen siedendem Chloroform[9]). Es sublimirt unzersetzt bei 290—95° und schmilzt bei 310°.

Mit concentrirten Säuren und manchen Basen geht das Theobromin directe Verbindungen ein[10]), die theils — wie z. B. das Natriumsalz[11]) — sehr leicht, theils aber auch — wie z. B. das Silbersalz[12]) — sehr schwer löslich sind und so einigermaassen das Theobromin charakterisiren. Ausserdem kennzeichnet sich das Theobromin dadurch, dass es alle Alkaloid- und Coffeïnreactionen giebt (Fällung mit Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Amalinsäurereaction[13]) etc.); es unterscheidet sich aber vom Coffeïn besonders dadurch, dass es sich weder in der Kälte noch beim Aufkochen durch Kalilauge verändert.

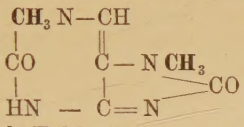
Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Theobromins sind besonders zu technischen Zwecken von Mitscherlich[14]), Schmidt und Pressler[15]), Dragendorff[16]), Wolfram[17]) und Legler[18]) angegeben worden,

---

[7]) Keller, Annalen der Chemie und Pharm. 92. pg. 73.
[8]) a. o. O.
[9]) Treumann, Jahresber. d. Fortschritte der Chemie 1878. pg. 872.
[10]) Glasson, Annalen der Chem. und Pharm. 61. pg. 338.
[11]) Maly u. Andreasch, Monatshefte f. Chemie und verwandte Theile anderer Wissenschaften. Bd. IV. 1883.
[12]) Glasson, a. o. O.
[13]) Schwarzenbach, Jahresber. über d. Fortschritte der Chemie 1861. pg. 871. Rochleder, Annalen d. Chem. u. Pharm. 69. pg. 120.
[14]) a. a. O.
[15]) Annalen d. Chemie u. Pharm. 217. pg. 288.
[16]) Berichte d. dtsch. chem. Gesellsch. 11. pg. 1689.
[17]) Fresenius' Ztschrft. f. analyt. Chemie 18. pg. 346.
[18]) Fresenius' Ztschrft. f. analyt. Chemie 23. pg. 89.

und die genannten Untersucher sind in der Bestimmung des Theobromingehalts der Cacaobohnen zu nahezu gleichlautenden Resultaten gekommen: 1,34—1,66 % in den Bohnen, 0,42—1,1 % in den Schalen. Etwas grössere Mengen fand Trojanowsky[19]) (bis 4,6%).

Was die Zusammensetzung unseres Stoffes anlangt, so ist die empirische Formel desselben $C_7H_8N_4O_2$ schon lange bekannt; aber erst Emil Fischer[20]) ist es gelungen, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit dem Theobromin seinen eigentlichen Platz in der Reihe der organischen Verbindungen anzuweisen. Er definirte das Theobromin als Dimethylxanthin:



und stellte es durch Erhitzen von getrocknetem Xanthinblei mit Methyljodid auf 100° synthetisch dar[21]):

$$Pb\,C_5H_2N_4O_2 + 2\,CH_3J = C_5H_2(CH_3)_2N_4O_2 + PbJ_2.$$

Auch die Ueberführung des Theobromins in das nächst höhere Methylderivat (Trimethylxanthin = Coffeïn) gelang demselben Forscher durch Erhitzen eines Gemenges von Theobromin, Methyljodid, Aetzkali und Alkohol auf 100°.

Wir erkennen aus den geschilderten chemischen Eigenschaften, dass das Theobromin eine nahe Verwandtschaft zu manchen im Harn vorkommenden Eiweissresten, speciell zur Harnsäure, besitzt, ein Verhalten, worauf übrigens schon Mitscherlich[22]) speciell aus crystallographischen Gründen aufmerksam gemacht hatte.

Historisches über experimentell-physiologische Untersuchungen des Theobromins.

In einem gewissen Gegensatz zu der recht eingehenden und von Erfolg gekrönten chemischen Untersuchung des Theobromins steht unsere lückenhafte Kennt-

[19]) Jahresberichte über d. Fortschr. d. Chemie 1877. pg. 1206.

[20]) Annalen d. Chem. u. Pharm. 215. pg. 253; Ber. d. dtsch. chem. Gesellsch. 15. pg. 29 u. 453.

[21]) s. auch Strecker, Annalen d. Chemie u. Pharm. 118. pg. 151. 1861.

[22]) a. o. O.

niss seiner physiologischen Wirkung; ein Umstand, der um so auffälliger ist, als die Chocolade eines der verbreitetsten Genuss- und Nahrungsmittel darstellt.

Der erste, der einige, wenn auch recht unvollkommene, Versuche über die physiologische Wirkung des Theobromins anstellte, war Albers[23]) im Jahre 1857. Er glaubte zu finden, dass unser Mittel, dem man bis dahin eine coffeïnartige Wirkung zugeschrieben hatte, beim Frosche nahezu wirkungslos sei.

Zu ziemlich entgegengesetzten, aber durch sehr zahlreiche Versuche gewonnenen Resultaten kam A. Mitscherlich[24]). Er experimentirte mit Theobrominum purum an Fröschen, Schleien, Tauben und Kaninchen und fasst die Ergebnisse seiner Versuche in folgenden Thesen zusammen:

1. Das Theobromin ist ein Gift, und zwar stirbt ein Frosch nach $^1/_{16}$ g, ein Schlei in 0,1 % haltigem Wasser, eine Taube an $^1/_2$ g, ein Kaninchen an 1 g.

2. Die Zeit, in der das Theobromin tödtet, ist nach Dosis und Resorptionsbedingungen verschieden.

3. Die Vergiftungserscheinungen sind je nach der Schnelligkeit der Resorption verschieden, indem bei schnellerem Verlaufe mehr die Reizerscheinungen (Krämpfe), bei langsamem Verlaufe mehr die Lähmungserscheinungen überwiegen. Letztere äussern sich in Abnahme der Muskelkraft, Mattigkeit, Schläfrigkeit, Abnahme der Athemfrequenz, Beschleunigung und Schwächerwerden der Herzaction etc.

Die Absonderungen scheinen — was ihre Quantität anlangt — unverändert (die gelegentlich beobachtete Polyurie wird der zur Lösung des Theobromins verwendeten grossen Menge Wassers zugeschrieben); die qualitative Harnuntersuchung ergiebt fast stets normalen Befund; einmal wurde im Sediment Blut, einmal Fibrin nachgewiesen. Gelegentlich wird Brechneigung oder Vomitus beobachtet.

Der Tod der Versuchsthiere erfolgt unter den Symptomen der Lähmung des Rückenmarks und der Med. oblongata.

---

[23]) Deutsche Klinik 1857. No. 19. pg. 175.
[24]) a. o. O.

4. Der Sectionsbefund ist ein wenig charakteristischer. Muskeln und Herz erscheinen noch lange nach dem Tode reizbar. Die Gefässe sind erweitert, Lunge und Schleimhäute (Blase und Darm) von Ecchymosen durchsetzt.

5. Das Theobromin wird, vorausgesetzt, dass genügendes Lösungsmaterial zugegen ist, vom Magen und Unterhautzellgewebe (nicht vom Rectum) aus resorbirt, und kann unschwer im Harne nachgewiesen werden.

Das zu letzterem Zweck von Mitscherlich geübte Verfahren ist folgendes: Der Harn wird mit Salzsäure angesäuert und mit einer salpetersäurehaltigen Lösung von phosphor-molybdänsaurem Natron versetzt. Der Niederschlag wird durch eine Lösung von Baryterde alkalisch gemacht und heiss filtrirt. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand wiederholt mit 80 % Alkohol ausgezogen. Dann wird wieder filtrirt und abermals eingedampft. Der Rückstand, in einigen Tropfen Salzsäure gelöst und mit Ammoniak gefällt, zeigt die für Theobromin charakteristischen Crystallformen.

6. Coffeïn und Theobromin unterscheiden sich in der physiologischen Wirkung nur dem Grade nach, indem beide unter denselben Symptomen, aber in verschiedenen Dosen, den Tod herbeiführen.

Soweit die Versuche Mitscherlich's. — Alle anderen, im Uebrigen sehr wenig zahlreichen, Nachuntersucher haben im Grossen und Ganzen nur die geschilderten Befunde bestätigen können.

So Buchheim und Eisenmenger[25]), die das Bild der Theobrominvergiftung dem der Coffeïnvergiftung zum Verwechseln ähnlich fanden. — Am Helmholtz'schen Myographion angestellte Muskelzuckungsversuche nach Theobromindarreichung ergaben, dass das Stadium der latenten Reizung annähernd normal, dagegen das Stadium der steigenden und sinkenden Energie langgedehnt und $2^1/_2$—3 mal so lange dauernd war, als unter normalen Verhältnissen. (Auch dieser Befund entspricht übrigens analogen, nach Coffeïnvergiftung beobachteten Resultaten.)

Weitere recht eingehende Untersuchungen über

---

[25]) Eckhard's Beiträge z. Anat. und Physiol. V. 1870. pg. 75ff.

Xanthinderivate und speciell über Theobromin veröffentlichte A. Bennett[26]). Seine an über hundert Fröschen, Mäusen, Kaninchen und Katzen angestellten Experimente führten ihn zu folgenden Schlüssen:

1. Coffeïn, Thein[27]), Guaranin, Cocaïn und Theobromin sind heftige Gifte, welche eine Reihe von Symptomen im Nerven-, Athmungs-, Circulations-, Gefäss- und Drüsensystem hervorrufen, die bei genügend grosser Dosis den Tod herbeiführen.

2. Die genannten fünf Mittel haben identische physiologische Wirkungen.

3. In kleinen — nicht tödtlichen Dosen — bewirken die aufgezählten Agentien Reizungssymptome von Seiten des Gehirns (ohne nachfolgendes Coma) und partielle Anästhesie.

4. In grösserer Dosis bewirken sie ausser völliger Anästhesie tetanische Krämpfe und bald den Tod.

5. Sie lähmen die Hinterstränge des Rückenmarks und die peripheren sensiblen Nerven, nicht aber die Vorderstränge des Rückenmarks und die peripheren motorischen Nerven.

6. Sie bewirken klonische, gelegentlich auch tetanische Krämpfe vom Rückenmark aus. Diese sind aber nicht, wie die Strychninkrämpfe, als Reflexkrämpfe aufzufassen, da ja in Folge der sensiblen Lähmung der Reflexbogen unterbrochen ist.

7. Die Muskeln selbst werden nicht gelähmt.

8. Die Respiration wird erst beschleunigt, dann verlangsamt, endlich gelähmt.

9. Die Energie und Frequenz der Herzcontractionen nimmt zuerst zu, dann ab.

10. Die vasomotorischen Nerven werden zuerst gereizt, dann gelähmt.

11. Die Temperatur sinkt zuerst langsam, steigt aber bald wieder.

---

[26]) Erythroxylon Coca: with an experimental inquiry into the physiol. actions of Cocaine, Theine, Caffeine, Guaranine and Theobromine. Edinburgh 1873. S. auch Edinburgh medic. journal. October 1873.

[27]) Leven (Arch. de physiol. normale et pathol. 1868. I. pg. 74) macht darauf aufmerksam, dass Coffeïn und Theïn zwar chemisch scheinbar identisch seien, sich aber in ihrer physiologischen Bedeutung unterschieden, wofür er beweisende Experimente beibringt.

12. Sämmtliche Agentien bewirken Verengerung der Pupille.

13. Sie vermehren die Speichelsecretion.

14. Sie bewirken einen eigenthümlichen Tenesmus, der mit lebhafter Absonderung eines klaren Scheims aus dem Darme einhergeht.

Ein grosser Theil dieser Thesen ist durch neuere Forschungen widerlegt oder gar in das Gegentheil verwandelt worden.

So zeigten Paschkis und Pal[28]), dass dem Theobromin allerdings eine Muskelwirkung zukommt und zwar in der Weise, dass die Contractionsenergie zuerst gesteigert, dann aber gelähmt wird.

Weitere Aufklärungen verdanken wir Filehne[29]). Letzterer konnte zwar bestätigen, dass bei Theobrominvergiftung eine Reflexsteigerung ausbleibt; er wies aber (im Gegensatz zu Mitscherlich und Bennett) nach, dass die von jenen als Tetanus gedeutete Muskelstarre als eine specifische Muskelwirkung des Theobromins anzusprechen sei, wie wir sie schon lange für das Coffeïn kennen[30]). — Filehne wies aber ferner auch auf einen recht wesentlichen Unterschied in der Wirkungsweise des Coffeïns und Theobromins hin: Während nämlich jenes seine muskelerstarrende Wirkung von vornherein sehr energisch auch auf das Herz geltend macht[31]), bleibt letzteres nach Theobromin lange Zeit intact, so dass man „in einem Froschkörper mit vollständig steifer Extremitätenmusculatur das Herz noch regelmässig und kräftig fortschlagen sieht".

Eine ganz neue Eigenschaft des Theobromins, die fast allen früheren Forschern entgangen war, wurde durch die Untersuchungen v. Schroeder's[32]) im Jahre 1887 entdeckt. Letzterer, der es sich zur Aufgabe gemacht hatte, alle dem Coffeïn chemisch nahestehenden Körper und deren Derivate auf ihre diuretische Wirkung

---

[28]) Wiener medic. Jahrbücher N. F. I. 9, pg. 611. 1886.

[29]) Archiv f. (Anat. und) Physiol. 1886. pg. 72.

[30]) Johannsen, Inaug.-Diss. Dorpat 1869. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. II. 1874 u. A.

[31]) Albers deutsche Klinik 1852. No. 51, pg. 577.

[32]) Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. XXIV, pg. 85ff. 1887.

hin zu untersuchen, hatte bereits früher[33]) die Nierenwirkung des Coffeïns wenn auch nicht entdeckt, so doch wissenschaftlich erklärt. Im Verlauf seiner weiteren Experimente zog er dann auch das Theobromin zur Prüfung heran, und es gelang ihm, mit diesem Mittel die prächtigsten Diuresen (bis zu 10 % des Körpergewichts) an seinen Versuchsthieren zu erzeugen. Da v. Schroeder für das Coffeïn unzweifelhaft nachgewiesen hatte, dass seine diuretische Wirksamkeit auf einer directen Reizung des Nierenepithels beruht, so glaubte er dasselbe auch für das Theobromin annehmen zu können und verzichtete daher auf eingehende Blutdruckmessungen etc. Nur zwei Versuche mit chloralisirten Thieren stellte er an, die das Resultat ergaben, dass die Polyurie bei einem Blutdruck zu Stande kommt, der gleich oder sogar niedriger ist als der Normaldruck.

Zu ganz abweichenden Schlüssen gelangt die neueste Arbeit über unser Mittel. Lazzaro[34]) experimentirte mit dem Natronsalz des Theobromins an Kalt- und Warmblütern und gelangt dabei zu dem Resultat, dass unserem Mittel eine digitalisartige Wirkung zukomme. Er beobachtete nämlich Verstärkung der Ventrikelsystole und Verlangsamung des Herzschlages beim Kaltblüter, Zunahme der Pulsfrequenz und Steigerung des Blutdrucks beim Warmblüter.

Klinische Erfahrungen über das Theobromin.

Während früher Cacao und Chocolade nur als diätetische Mittel in den Arzneibüchern aufgeführt wurden, so hat sich seit v. Schroeder's Entdeckung auch das Interesse der Therapeuten an diesen Mitteln resp. ihren Bestandtheilen und Derivaten beträchtlich gehoben. Es hat demgemäss in den letzten Jahren nicht an begeisterten Lobrednern des Theobromins gefehlt, und nur über die wissenschaftliche Erklärung seiner wunderbaren Wirkung herrscht leider noch nicht die wünschenswerthe Einigkeit und Klarheit.

Der erste, der das neue Mittel einer klinischen

---

[33]) Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. XXII, pg. 39 ff. 1886.
[34]) Annal. di chimic. October 1890. pg. 177.

Prüfung unterzog, war Gram[35]). Da das reine Theobromin in Folge seiner Schwerlöslichkeit von den Patienten ungern und ohne rechten Erfolg genommen wurde, und da ausserdem nicht selten Brechreiz und Vomitus sich nach der Darreichung des Mittels einstellte, so entschloss sich Gram, Theobromindoppelsalze in der Art der Tanret'schen Coffeïndoppelsalze[36]) zu verordnen, und zwar sah er speciell von dem Theobrominum natrio-salicylicum, dem er den Namen Diuretin beilegte, vorzüglichen Erfolg. Dieses, in der Hälfte des Gewichts leicht lösliche, crystallinische Pulver enthält — wenigstens wie es in der Fabrik von Knoll dargestellt wird[37]) — 47—51 % reines Theobromin. — Es wurde an einer Reihe von Hydropikern (Wassersucht cardialen und renalen Ursprungs) angewendet, und ohne Ausnahme liess sich alsbald eine beträchtliche Zunahme der Harnmenge, ein Schwinden der Oedeme und eine Hebung des Allgemeinbefindens constatiren, selbst in zahlreichen Fällen, wo sich Strophantus, Digitalis etc. als nutzlos, ja als schädlich erwiesen hatten.

Gram controlirte vor und während der Diuretinbehandlung den Puls und den Blutdruck seiner Patienten mit dem Dudgeon'schen Polygraphen resp. mit v. Basch's Sphygmomanometer, aber „niemals liess sich eine Einwirkung des Theobromins auf das Herz constatiren". Daher zögert Gram nicht, „die Diurese als direct durch Nierenbeeinflussung bedingt" hinzustellen.

Alsbald begannen sich die Mittheilungen über günstige Erfolge nach Diuretingebrauch zu vermehren.

Mad. Konindjy-Pomerantz[38]) referirte über ihre glänzenden Resultate bei der Behandlung Hydropischer und hob ebenfalls hervor, dass sie das Herz und den Puls während der Kur ganz unverändert gefunden habe.

Koritschoner[39]) behandelte in der v. Schrötter-

---

[35]) Det Kjöbenjavnske medicinske Selskabs Forhandlinger 1888. Therapeutische Monatshefte. 1890, Heft 1, pg. 1ff.

[36]) Bullet. et mém. de la Société de thérap. 28 déc. 1881. Journ. de pharm. et de chim. X, pg. 328.

[37]) Vulpius, Pharmaceut. Centralhalle 1890, No. 22. — v. Schroeder, Therapeutische Monatsh. 1890. pg. 374.

[38]) Bullet. de thérapeut. LIX, pg. 112. 1890.

[39]) Wiener klin. Wochenschrift 1890. pg. 753ff.

schen Klinik zu Wien 38 Fälle von schwerem Hydrops, der durch Digitalis, Strophantus, Calomel, Kali aceticum etc. nicht zu beseitigen war, mit Diuretin-Knoll. Er fand in 23 Fällen vorzügliche, in den übrigen Fällen mässige Wirkung. Auch ihm gelang es weder an gesunden Controllpersonen noch an seinen Patienten, „abgesehen von der durch Resorption der Oedeme eingetretenen Hydrämie mit ihren Folgeerscheinungen", irgend eine Herzwirkung zu constatiren. Er erklärt die Diuretinharnfluth daher ebenfalls als durch directen Einfluss des Mittels auf die Niere bedingt. Symptome von Nierenreizung (Albuminurie etc.) konnte er dabei niemals constatiren.

In merkwürdigem Gegensatz zu diesen, völlig analoge Resultate ergebenden Untersuchungen, stehen einige neuere Arbeiten, die zwar die vorzügliche Wirkung des Theobromins ebenfalls anerkennen, ihre Erklärung aber auf anderem Boden suchen.

A. Hoffmann[40]) constatirte in der Erb'schen Klinik zu Heidelberg, dass sich nach klinischer Anwendung des Diuretins gewisse Veränderungen im Circulationsapparat beobachten liessen. Die Frequenz des Pulses nahm häufig ab, dagegen hob sich seine Kraft und Regelmässigkeit. An Curven, die mit dem Marey'schen Sphygmographen vor, während und nach der Behandlung aufgenommen wurden, liess sich dies auch ad oculos demonstriren: die einzelnen Wellen werden höher, die Ascensionslinie steiler, der Curvengipfel erscheint spitzer, die Rückstosselevation wird deutlicher, die Elasticitätsschwankungen nehmen ab, die ganze Descensionslinie fällt steiler ab. — Alle diese Befunde würden sich erklären, entweder durch eine Erschlaffung der Gefässwände (Marey, Landois) oder durch eine gesteigerte Energie der Ventrikelcontractionen. Die erstere müsste mit einem Sinken des arteriellen Blutdrucks einhergehen; da sich davon aber subjectiv und objectiv nichts nachweisen liess, so schliesst Hoffmann, dass die absolute Kraft der einzelnen Herzcontraction durch das Diuretin gesteigert worden sei.

Mit diesen Beobachtungen wäre — da an der Exact-

[40]) Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. XXVIII, pg. 1. 1890.

heit der Versuche nicht zu zweifeln ist — dem Theobromin eine ganz neue, bis dahin weder klinisch noch experimentell beobachtete Wirkung zuerkannt; doch ist Hoffmann vorsichtig genug, auch auf die Möglichkeit einer anderen — von ihm allerdings abgelehnten — Erklärungsweise der Pulsveränderungen hinzuweisen. Man könnte die letzteren nämlich für secundär und nur durch die in Folge der Resorption der Oedeme und Beseitigung der circulatorischen Widerstände gehobene Herzkraft bedingt halten. Dann bliebe der eigentliche primäre Angriffspunkt des Theobromins immer noch die Niere selbst.

Zu ähnlichen, aber noch verwickelteren Schlüssen gelangt Geisler[41]). Er controllirte während der ganzen Zeit seiner Versuche (4 Klappenfehler, 2 Nephritiden, 1 Cirrhosis hepatis, 1 Gesunder) nicht nur den Puls vermittelst des Sphygmographen von Richardson, sondern auch den Blutdruck in der Arteria radialis vermittelst des Kymographions von v. Basch.

Als Beispiele für die von ihm gefundenen Resultate führe ich folgende Tabellen an:

I. Gesunder Mann.

Zeit	Harnmenge	Blutdruck	Pulszahl
vor	1400	145	80
	1450	140	80
	1460	130	76
	1330	135	80
während	1930	150	76
	1200	150	76
	1500	155	76
	1750	150	68
nach der Diuretindarreichung	1230	145	76
	1350	140	68
	1430	130	88
	1000	130	80

[41]) Wratsch, 1890. No. 46, 47. Berl. klin. Wochenschrift 1891. No. 15, 17.

II. Nephritis chronica (Oedeme).

Zeit	Harnmenge	Blutdruck	Pulszahl
vor	600	155	92
	630	155	92
	600	145	92
	500	145	88
während	750	175	84
	950	180	88
	1670	205	84
	1970	205	92
nach der Diuretindarreichung	1850	205	92
	1100	205	96
	950	180	84
	800	180	84

Die für Geisler aus seinen Versuchen sich ergebenden Schlüsse sind folgende:

1. Der Blutdruck stieg unter dem Einfluss des Diuretins, blieb während der ganzen zweiten Periode erhöht und fiel dann wieder.

2. Die Pulswellen erschienen grösser, die Rückstosselevation deutlicher, der descendirende Schenkel steiler.

3. Klinisch unterschied sich der Erfolg des Diuretins in nichts von dem einer Digitaliskur.

4. Das Diuretin ist klinisch nicht nur als ein Diureticum, sondern auch als ein Herzmittel zu betrachten.

Die Einwendungen, die man gegen die Berechtigung dieser Schlüsse machen kann, sind folgende:

1. In dem Controlversuche am gesunden Manne wird eine irgendwie erhebliche Blutdrucksteigerung vermisst; die Steigerung von 145 auf 155 mm wird man, bei den mannigfachen Fehlerquellen des Versuchs und der Veränderlichkeit des Blutdrucks schon unter physiologischen Verhältnissen, nicht ohne Weiteres auf die Theobrominwirkung beziehen können.

2. Aus den Ergebnissen der Krankentabellen ist man wohl kaum berechtigt, auf eine Herzwirkung des Theobromins zu schliessen; denn Herz und Gefässe stehen bei den in Frage kommenden Krankheiten unter so durchaus abnormen Verhältnissen und werden durch das Bestehen und das rapide Schwinden der Oedeme in einer so uncontrollirbaren Weise beeinflusst, dass es wohl

unmöglich sein dürfte zu entscheiden, was primäre Diuretinwirkung ist, und was sich secundär durch die Besserung der gesammten Kreislaufsverhältnisse erklärt.

Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass auch Pfeffer[42]) bei dem Referat über seine in der Drasche'schen Klinik zu Wien mit dem Diuretin gewonnenen Resultate sich der Ansicht der beiden letztgenannten Autoren zuneigt. Seine — ebenfalls mit dem v. Basch'schen Instrument vorgenommenen — Messungen lehren, dass bei cardialem Hydrops während der Diuretinbehandlung der Blutdruck stieg, und zwar glaubte Pfeffer ein gewisses Verhältniss zwischen dem steigenden Blutdruck und der zunehmenden Harnmenge constatiren zu können.

Es wäre vermessen, die Richtigkeit der Pfeffer'schen Angaben bezweifeln zu wollen, aber ich kann auch hier nicht umhin, den Einwurf zu erheben, dass die primäre Natur der Herzbeeinflussung durch nichts bewiesen ist; und dabei ist doch es für Kliniker und Pharmakologen gerade am wichtigsten zu erfahren, wo für ein zu untersuchendes Mittel die ursprüngliche Angriffsstelle zu suchen ist.

Anm. Während der Correctur kamen mir noch folgende klinische Arbeiten über das Diuretin zu Gesicht: Dr. G. Siefart (aus der Senator'schen Klinik) Inaug.-Diss., Berlin 1891, Kress (aus dem Nürnberger Stadtkrankenhaus) Münchener medic. Wochenschr. 1891, No. 38, Schmieden (aus dem Berliner städt. Krankenhaus am Urban) Centralbl. f. klinische Medicin 1891, No. 30, R. H. Babcock The New York medic. journal, 1891 july. — Alle genannten Autoren nehmen auch Stellung zu der Frage nach der Herzwirkung des Mittels; während Babcock eine solche niemals vermisste, leugnen Siefart und Kress jeden directen Einfluss des Mittels auf den Circulationsapparat und sehen alle Puls- und Druckschwankungen als secundär an. Eine mehr vermittelnde Stellung nimmt Schmieden ein, der zwar die Polyurie auf directe Nierenreizung bezogen wissen will, aber eine Steigerung der Pulsfrequenz mit Neigung zur Arythmie nach Darreichung des Mittels selten vermisste.

Eigene Untersuchungen.

Wer unbefangenen Auges die neueren Publicationen über unser Thema durchmusterte, der musste zugeben, dass noch manche Schwierigkeiten in der Deutung der gefundenen Thatsachen übrig blieben. Vor allen Dingen

[42]) Centralblatt f. d. gesammte Therapie von Heitler. IX. 1891, Heft 8 und 9.

waren erneute eingehende Blutdruckmessungen nach Theobromindarreichung nothwendig, die aber an gesunden Thieren und nicht an kranken Menschen ausgeführt werden mussten. Denn nur hier konnte durch Modification der Dosirung, der Applicationsweise etc. mit Sicherheit die Frage entschieden werden:

Hat das Theobromin beim Säugethier einen nachweisbaren Einfluss auf Herz und Gefässe?

Gerne ergriff ich daher die Gelegenheit, unter meines hochverehrten Lehrers Hrn. Prof. Dr. von Schroeder's Leitung die von diesem begonnenen Versuche wieder aufzunehmen.

Die Blutdruckmessungen geschahen an einem Ludwig'schen Kymographion, die Curven schrieben sich auf einer durch Wasserkraft bewegten endlosen Papierrolle auf, die Zeit wurde durch eine elektromagnetisch bewegte Schreibfeder notirt.

Als Versuchsthiere benutzte ich Kaninchen und Katzen, doch gab ich aus technischen Gründen später den letzteren den Vorzug.

Das Theobromin wurde als Diuretin-Knoll angewendet, und in Wasser q. s. gelöst den Thieren durch einen in den Oesophagus eingebundenen Katheter direct in den Magen gespritzt.

Im Folgenden möge es mir erlaubt sein, zunächst einige meiner Versuchsprotocolle als Beispiele vorzulegen.

Versuch I.

8. VII. 1891. Schwarze Katze.
4 U. Thier am Kymographion. Oesophagotomie.
0,08 g Curare subcutan. Tracheotomie.
Künstliche Athmung.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10″	Bemerkungen
4,20—53	139—143	18—19	
4,54			0,02 Theobr. in 10 ccm Wasser.
4,56—5	140	17—18	
5,1			0,02 Theobr. in 10 ccm Wasser.
5,1 —14	136	18	
5,15			0,02 Theobr. in 10 ccm Wasser.
5,15—30	138	17—18	
5,30			0,04 Theobr. in 10 ccm Wasser.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10″	Bemerkungen
5,30—45	138	17	Einzelne Blutdruckschwankungen bis 160 (Curareschwankungen?)
5,47			0,04 Theobr. in 10 ccm Wasser.
5,48—6	Der Druck schwankt zwischen 125 u. 156	17—18	
6,1			0,06 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,1 —15	Schwankungen zwischen 102—142	17	
6,16			0,08 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,16—23	Schwankungen zwischen 96—130	17	
6,23			0,08 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,24—30	Schwankungen zwischen 96—122	16—17	
6,31			0,08 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,33—38	Schwankungen zwischen 94—114	16	
6,39			0,10 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,40—45	Schwankungen zwischen 92—108	17	
6,45			0,10 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,46—54	Schwankungen zwischen 82—100	16—17	
6,55			0,20 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,56—7	86	?	
7,1			0,16 Theobr. in 10 ccm Wasser.
7,2 —11	78	13—14	
7,12			0,20 Theobr. in 10 ccm Wasser.
7,13—16	77	14	
7,17			0,20 Theobr. in 10 ccm Wasser.
7,18—22	67	13	
7,23			0,20 Theobr. in 10 ccm Wasser.
7,25—28	65	13—14	
7,28			Erstickung. Druck steigt bis 98.
7,34	Abscisse		Thier todt.

Gesammtmenge des verwendeten Theobromins: 1,60 g als 3,20 g Diuretin in 160 ccm Wasser.

Versuch II.

10. VII. 1891. Schwarze Katze.

5 U. 42 M. Thier — nicht narkotisirt — am Kymographion. Oesophagotomie.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10″	Bemerkungen
5,42—45	149	20—21	
5,46			0,1 Theobr. in 10 ccm Wasser.
5,46—54	151	20	
5,55			0,1 Theobr. in 10 ccm Wasser.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10 "	Bemerkungen
5,57—6,11	150—152	21	
6,12			0,1 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,12—18	150	24	
6,19			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,20—31	142—150	23—24	
6,32			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,34—41	142	24	
6,42			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,43—50	138	24	
6,51			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
6,51—59	134	23	
7			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
7,2 —9	126—130	?	
7,10			Versuch abgebrochen.

Gesammtmenge des verwendeten Theobromins: 1,30 g als 2,60 g Diuretin in 80 ccm Wasser.

Versuch III.

13. VII. 1891. Grosse helle Katze.

3 U. 30 M. Thier — nicht narkotisirt — am Kymographion. Oesophagotomie.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10 "	Bemerkungen
3,30—40	134—138	18—19	
3,40			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
3,41—51	133—139	18	
3,51			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
3,52—4,4	140—142	18	
4,5			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
4,5 —15	141—143	18—19	
4,15			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
4,16—28	134—142	19—20	
4,29			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
4,29—40	137	18	
4,40			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
4,40—50	128—134	19—20	
4,50			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
4,50—5	125—128	20	
5,1			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
5,1 —9	116—119	20	
5,9			0,2 Theobr. in 10 ccm Wasser.
5,9 —12	118	20	
5,13			Gerinnung. Versuch abgebroch.

Gesammtmenge des verwendeten Theobromins: 1,80 g als 3,60 g Diuretin in 90 ccm Wasser.

Schlussfolgerungen.

Versuche ich jetzt, die aus meinen Experimenten resultirenden Schlüsse zu ziehen, so ergiebt sich Folgendes:

1. Eine Steigerung des Blutdrucks war nach Theobromindarreichung nicht nachweisbar. (Die vorübergehenden Schwankungen in Versuch I sind als sogenannte Curareschwankungen aufzufassen.)

2. Eine irgend wie constante Beeinflussung der Pulsfrequenz liess sich ebenfalls nicht nachweisen.

3. Eine Beeinflussung der Energie der Herzcontractionen (sich documentirend durch Veränderung in der Höhe der Pulswellen) konnte niemals constatirt werden.

4. Bei sehr grossen Dosen liess sich schliesslich ein allmähliches Sinken des Drucks, gelegentlich auch ein Sinken der Pulsfrequenz (Versuch I vielleicht Curarewirkung?) constatiren, dessen Ursache weiterer Untersuchung bedarf.

5. Da demnach — abgesehen von den unter 4 aufgezählten Punkten — Puls und Blutdruck nach Theobrominvergiftung unverändert bleiben, so glaube ich die Behauptung aufstellen und vertheidigen zu können: Dem Theobromin in physiologischer Dosis kommt eine nachweisbare Wirkung auf Herz und Gefässsystem des Säugethiers nicht zu.

Capitel II.

Das Coffeïn.

Wenn ich im weiteren Verlaufe meiner Untersuchungen auch einige Experimente über die Blutdruckwirkung des Coffeïns anschloss und sie hier vorzulegen mir erlaube, so geschah dies mehr, um einen vollständigen Ueberblick über die physiologische Wirksamkeit der Xanthinderivate zu gewinnen, als um neue eingehende Untersuchungen über dieses vielfach studirte Mittel anzustellen.

Seit Jahrzehnten nämlich hat das Coffeïn den Stoff zu zahlreichen theoretischen Abhandlungen und experimentellen Studien chemischen, klinischen und physiologischen Inhalts abgegeben, und es würde den Rahmen

dieser Arbeit weit überschreiten, wollte ich auch nur eine kurze Skizze der verschiedenen Ansichten und Hypothesen entwerfen. Indem ich also für das genauere Studium unseres Mittels auf die beiden mit reichen Litteraturangaben ausgestatteten Monographien von Brill[43]) und Leblond[44]) verweise, will ich im Folgenden, als Einleitung zu meinen eigenen Experimenten, nur diejenigen Arbeiten aus der Coffeïnlitteratur anführen, die sich speciell mit der Wirkung unseres Stoffes auf Herz, Gefässe und Nieren (so weit die Wirkung auf die letzteren für die Blutdruckfrage in Betracht kommt) beschäftigen.

Klinisches über die Coffeïnwirkung.

Die Anwendung des Coffeïns als Diureticum ist eine verhältnissmässig alte.

Schon 1725 heilte ein Holländer, Namens Zwinger[45]), die Wassersucht durch Kaffeeinfuse.

Drei weitere, dasselbe bestätigende Krankengeschichten theilte 1839 ein Anonymus[46]) mit.

Von dieser Zeit an beginnt eine fast ununterbrochene Kette von klinischen Untersuchungen und Empfehlungen des Coffeïns als Herzmittel und Diureticum.

So wurden Coffeïnpräparate resp. Kaffeeinfuse mit Erfolg bei hydropischen Zuständen verordnet von:

Weitenweber[47]), Zobel[48]), Bouchardat[49]), Skoda[50]), Schroff[51]), Botkin[52]), Jaccoud[53]), Dujardin-Beaumetz[54]), Gubler[55]), Shapter[56]), Leech[57]), Bra-

---

[43]) Das Coffeïn in chemischer, physiologischer und therapeutischer Hinsicht. Marburg 1862.

[44]) Etude physiologique et thérapeutique de la caféine. Paris 1883 bei Doin.

[45]) s. bei Huchard, Bullet. de thérap. Bd. 103 pg. 145. 1882.

[46]) Bullet. de thérap. Bd. 16 pg. 144. 1839.

[47]) Oesterr. Wochenschr. No. 50. 51. 1845.

[48]) Prager Vierteljahrsschr. X. 2. 1853.

[49]) Annales de thérap. 1859. Bulletin de thérap. 1859.

[50]) Allgem. Wiener med. Zeitung V. pg. 47. 1860.

[51]) Allgem. Wiener med. Zeitung VIII. No. 27. 28. 1863.

[52]) s. Koschlakoff, Virch. Arch. Bd. 31. pg. 346. 1864.

[53]) Leç. de clinique médic. Hôp. Charité 1867.

[54]) Leç. de clinique thérap. I. pg. 59.

[55]) Bullet. de thérap. Bd. 94. pg. 425. 1878.

[56]) The therapeutic value of citrate of coffein 1879.

[57]) The Practitioner. July 1880.

kenridge[58]), Milliken[59]), Huchard[60]), Lépine[61]), Stewart[62]), Peter[63]), Riegel[64]), Seiffert[65]), Curschmann[66]), Glupe[67]), Becher[68]), Bronner[69]), te Gempt[70]), Cervello und Caruso-Pecoraro[71]), Frenkel[72]), G. Sée[73]) u. v. A.

Als klinisch wahrnehmbare Wirkungen der Coffeïnbehandlung wurden nun von den genannten Autoren die mannigfachsten Veränderungen des Organismus aufgeführt, die ich hier — soweit sie Herz- und Gefässsystem betreffen — kurz aufzählen werde, trotzdem sich die Beobachtungen nicht selten widersprechen.

Keinerlei Beeinflussung des Herzens constatirten Bronner und Sée. Fast alle übrigen Autoren sind darüber einig, dass unser Mittel eine blutdrucksteigernde Wirkung hat (Frenkel, Riegel, Curschmann, Glupe, Becher, Huchard, Lépine u. A.), die vielleicht dann secundär von einem Sinken des Drucks gefolgt wird (Stewart u. A.). Die Pulsfrequenz nimmt dabei in der Regel ab (Riegel, Seiffert, Huchard, te Gempt), bleibt aber gelegentlich auch constant (Bronner, Curschmann). Der Puls wird gespannt (Riegel) und seine einzelnen Wellen erscheinen grösser, woraus auf eine Vermehrung der absoluten Herzkraft geschlossen wird (Riegel, Seiffert, Jaccoud, Schroff). — Fast allgemein fiel die harntreibende Wirkung des Coffeïns auf (Jaccoud, Zobel, Skoda, Schroff, Koschlakoff) und sie wurde in der verschiedensten Weise erklärt.

---

[58]) Edinburgh medical journ. 1881.
[59]) Philadelphia medic. times XII pg. 344. 1882.
[60]) Bullet. de thérap. Bd. 103 pg. 145. 1882.
[61]) Gazette médicale de Lyon No. 29 pg. 362. 1882.
[62]) Therapeutic gazette pg. 203. July 1882.
[63]) Bullet. de thérap. pg. 97. 1883.
[64]) Verhandlg. d. III. Congr. f. innere Medicin. Berl. klin. Wochenschrift pg. 289. 1884.
[65]) Mittheilg. aus d. Würzbg. medic. Klinik. I pg. 171. 1885.
[66]) Dtsch. medic. Wochenschrift. pg. 60. 1885.
[67]) Inaug.-Diss. Berlin 1884.
[68]) Wiener medic. Blätter No. 21 pg. 640. 1884.
[69]) Inaug.-Diss. Strassburg 1886.
[70]) Berl. klin. Wochenschrift pg. 504 u. 527. 1888.
[71]) La Sicilia medica I. 1. pg. 3. 1889.
[72]) Inaug.-Diss. Bern 1890.
[73]) Allgem. medic. Centralzeitung pg. 1383. 1891.

Die meisten Forscher hielten sie für durch die gleichzeitig beobachtete Blutdrucksteigerung bedingt (Shapter, Seiffert, Curschmann, Becher u. A.), andere dachten an directe Reizung der Niere, sei es nun ihrer secernirenden Epithelien (Leech, Brakenridge), oder ihrer — noch ganz hypothetischen — Secretionsnerven (Gubler). Ganz vereinzelt und nur der Curiosität wegen erwähnungswerth ist die Ansicht Zobel's, der das angeblich im Organismus aus dem Coffeïn entstandene Terpentinöl die diuretische Wirkung wollte hervorbringen lassen. Schliesslich mag auch erwähnt werden, dass einige klinische Beobachter eine vasomotorische Wirkung des Coffeïns vermutheten (Curschmann, Becher) und theilweise diese auch für die Blutdrucksteigerung verantwortlich machen wollten.

Anhangsweise mögen bei diesem Abschnitt einige Fälle von Kaffee- (resp. Coffeïn-) vergiftung angeführt werden, in denen fahrlässiger Weise mit Dosen operirt worden war, die sonst nur beim Thierexperiment in Anwendung gezogen werden dürfen. Da die Symptome sehr schwere, aber auch sehr charakteristische waren, so ist es vielleicht gerechtfertigt, daraus Schlüsse auf die pharmakologische Wirkung des Coffeïns zu ziehen.

Die bekanntesten Vergiftungsfälle mit Coffeïn sind die von Curschmann[74]) und Kelp[75]) beschriebenen. In beiden Fällen wurde — was uns besonders interessirt — eine auffallende Verstärkung der Herzthätigkeit hervorgehoben. Der Choc zeigte die Intensität wie bei einer mit Hypertrophie des linken Ventrikels behafteten Person. Der Puls hob sich von 80 auf 112 Schläge pro Minute. Er schien ungewöhnlich hart, gespannt und celer, das Arterienrohr war dabei merkwürdig eng. „Alles das", sagt Curschmann, „weist auf Reizungen im Gebiet des vasomotorischen Centrums hin, deren Bild wir Goltz, Ludwig und Thiry etc. verdanken."

In einem gewissen Gegensatz zu dem eben geschilderten Bilde der acuten Kaffeevergiftung stehen die Symptome der chronischen Kaffeevergiftung, die Men-

[74]) Deutsche Klinik 1873 pg. 377.
[75]) Memorabilien von F. Betz. 1877. pg. 494.

del[76]) eingehend beschreibt. Er findet das Herz schwach, den Herzschlag unregelmässig, den Puls auffallend klein und weich.

Historisches über die experimentell-physiologischen Untersuchungen der Coffeïnwirkung.

Berücksichtigt man die vielen Widersprüche, die die klinische Untersuchung der Coffeïnwirkung ungelöst gelassen hat und bedenkt dabei, dass es sich hier um eines unserer gebräuchlichsten, ja unentbehrlichsten Genussmittel handelt, so wird man begreifen, dass es schon seit Jahrzehnten nicht an experimentirenden Physiologen und Pharmakologen gefehlt hat, die jene durch die Klinik nicht erledigten Fragen zu lösen und die Coffeïnwirkung aufzuklären sich bemüht haben. Aber leider werden wir uns auch hier zu dem Schlusse bequemen müssen, dass wir über Vieles noch im Unklaren sind, und dass unsere meisten sogenannten „Kenntnisse" nur Hypothesen darstellen.

Der erste, der das Coffeïn zu einem physiologischen Experiment verwendete, war Mulder[77]). Allein sein Versuch — es handelt sich nur um ein einziges, noch dazu an einem trächtigen Thiere angestelltes Experiment — ist wohl kaum sehr geeignet, beweisende Aufklärungen zu geben.

Die nächsten, ebenfalls noch recht unvollkommenen Versuche stammen von Frerichs[78]). Er experimentirte an sich selbst und constatirte schon $^1/_4$ Stunde, nachdem er 25 Gran Coffeïn (im Original steht — unzweifelhaft irrthümlicher Weise — 25 Gramm) genommen hatte, ein abnorm starkes Pulsiren seiner Carotiden und Temporales, sowie eine bemerkenswerthe Härte und Frequenzzunahme seines Pulses.

Etwas eingehendere Untersuchungen über unser Mittel verdanken wir dem Jahre 1852. Während Lichtenfels und Fröhlich[79]) wiederum ihr Haupt-

---

[76]) Berl. klin. Wochenschr. XXVI. No. 40. 1889.

[77]) Journal f. pract. Chemie XV. pg. 280. 1838.

[78]) Wagner's Handwörterb. d. Physiologie. Bd. III. Abth. 1. pg. 721. 1846.

[79]) Denkschr. d. Academ. d. Wissensch. zu Wien. Mathem.-naturwiss. Klasse 1852. pg. 113.

augenmerk auf die Pulsbeschaffenheit nach Coffeïngenuss richteten, und an ihren Autoexperimenten zuerst ein Steigen, dann ein langsames Sinken der Pulsfrequenz beobachteten, so stammen von Albers[80]) einige recht bemerkenswerthe Thierversuche. Er experimentirte an Fröschen und Kaninchen, und constatirte zum ersten Male die eigenthümliche und so lange räthselhaft gebliebene Muskelwirkung unseres Mittels. Diese erstreckt sich — worauf Albers ausdrücklich als Gegensatz zum Nicotin etc. hinweist — auch auf das Herz und äussert sich in einer eigenthümlichen Starre und Steifigkeit. Die Thätigkeit des Herzens nimmt mehr und mehr ab, und bei der Section erscheint letzteres als ein prall contrahirter, blasser Sack.

Aehnliche, wenn auch in Folge der geringeren angewendeten Coffeïndosis weniger stürmische, Symptome am Herzen beobachtete C. G. Lehmann[81]). Er experimentirte an sich und seinen Schülern, und hebt als eines der Hauptvergiftungssymptome das Herzklopfen und den ausserordentlich frequenten und irregulären Puls hervor.

Dasselbe bestätigte J. Lehmann[82]) in seinen, sonst hauptsächlich Stoffwechselfragen behandelnden, Untersuchungen.

Sehe ich von den nicht allzu zahlreichen Versuchen J. Hoppe's[83]) ab, der dem Coffeïn eine Herzwirkung im Sinne primärer Reizung und secundärer Lähmung zuschreibt, so stammen die ersten, wirklich eingehenden und grundlegenden Versuche über unser Mittel von Stuhlmann[84]) und Falck[85]). Die genannten Forscher constatirten — abgesehen von den mannigfachen, die vorliegende Frage nicht berührenden Einzelheiten — folgende Wirkung des Coffeïns auf das Herz: die Contractionen erlahmen bei Coffeïnvergiftung in ihrer Frequenz, und das Herz steht alsbald still. Auch eine Einwirkung des

[80]) Deutsche Klinik 1852, No. 51, pg. 577. S. auch ebendas. 1853, No. 34, pg. 370 und 1857. No. 19, pg. 175.

[81]) Physiolog. Chemie. Bd. I, 1853.

[82]) Annalen d. Chem. und Pharm. Bd. 87, pg. 205. 1853.

[83]) Die Nervenwirkung d. Arzneimittel. Therapeutisch.-physiol. Arbeiten. 3. Heft, pg. 69. 1856.

[84]) Inaug.-Diss. Marburg 1856.

[85]) Stuhlmann und Falck. Virch. Arch. XI. pg. 324ff. 1857.

Coffeïns auf die Gefässwände constatirten die genannten Untersucher; z. B. fanden sie die von Stannius[86]) als Digitalinwirkung beschriebenen undulirenden Bewegungen der Lungenvenen auch bei Coffeïnvergiftung wieder.

Im Verlauf seiner Arbeiten über den Einfluss einiger wichtigen Nahrungs- und Genussmittel auf den thierischen Stoffwechsel untersuchte v. Voit[87]) auch das Coffeïn und fasst seine Versuchsergebnisse, so weit sie hier interessiren, in Folgendem zusammen:

Das Herz schlägt zwar noch 2—3 Stunden nach dem Tode des mit Coffeïn vergifteten Kaltblüters weiter, doch zeigt sich auch an ihm die Giftwirkung sehr deutlich: erst kurzdauernde Beschleunigung, dann Verlangsamung des Rhythmus. — Die Erscheinungen kommen durch directe Herzwirkung zu Stande, da die Vagi etc. bereits längst unerregbar geworden sind, wenn das Herz noch fortschlägt.

Aehnliches fand auch Kurzak[88]) an seinen Frosch- und Kaninchenversuchen. Er constatirte nach Einverleibung von 5 deg Coffeïn per os eine Steigerung der Pulsfrequenz von 180 auf 264 Schläge pro Minute.

Zu fast analogen Schlüssen wie v. Voit gelangte auch Leven[89]) in seinen recht zahlreichen Thierversuchen. Er fasst seine Resultate dahin zusammen, dass dem Coffeïn eine erst erregende, dann lähmende Wirkung auf das Herz zukomme. Aus ersterem Einfluss erkläre sich auch die niemals vermisste Blutdrucksteigerung. Diese sei als directe Herzwirkung zu deuten, da weder Vagus- noch Sympathicus-Durchschneidung die kymographische Curve ändere. Der Puls sei dem Zustande des Herzens entsprechend erst voll und lebhaft, dann klein und langsam. Auch die gelegentlich beobachtete Polyurie der Versuchsthiere wird von Leven mit der Blutdrucksteigerung in Verbindung gebracht.

Von weiteren Untersuchungen ist zunächst die Arbeit

---

[86]) Arch. f. physiol. Heilkunde. X. 2. Heft, 1851.

[87]) Unters. über den Einfluss des Kochsalz, Kaffee etc. auf den thierischen Organismus. München 1860.

[88]) Ztschr. d. Gesellsch. d. Aerzte zu Wien. N. F. III. 1860, No. 40, pg. 625.

[89]) Arch. de la physiol. normale et pathol. 1868. I. pg. 179.

von Marvaud[90]) zu erwähnen, die allerdings für unsere Specialfrage keine erheblichen Resultate bringt. Verf. controlirte an sich und an einem anderen gesunden Manne den Puls vor und nach Coffeïngenuss mittelst eines Sphygmographen. Die gefundene Veränderung in der Curve documentirte sich im Wesentlichen als ein Höher- und Steilerwerden der einzelnen Wellen.

Ueber eine sehr inhaltsreiche und auch speciell für die vorliegende Frage bedeutende Arbeit ist aus dem Jahre 1872 zu berichten. H. Aubert[91]) stellte, um den Einfluss des Coffeïns auf Herz und Blutdruck zu untersuchen, eine grössere Anzahl von Experimenten an Kalt- und Warmblütern an, und seine Resultate mögen sich etwa in folgenden Sätzen zusammenfassen lassen.

1. Am Froschherzen wurde stets ein Sinken der Pulsfrequenz constatirt, das aber je nach der verabreichten Dosis plötzlich oder langsam, stark oder gering war.

2. Auf das Kaninchenherz blieben Dosen von 0,1 bis 0,15 g subcutan gegeben wirkungslos. Grössere Dosen subcutan oder 0,05 g intravenös applicirt bewirkten eine Steigerung der Pulsfrequenz bis auf 300 Schläge pro Minute. Bei noch grösseren Dosen schien der Beschleunigung ein Herzstillstand von 30—40 Secunden vorherzugehen. Am freigelegten Kaninchenherzen zeigte sich, dass die Herzcontractionen sehr wenig ausgiebige waren, so dass die Herzarbeit trotz der hohen Frequenz der Schläge von nur geringem Nutzeffecte war.

3. Zahlreiche — besonders an Hunden ausgeführte — kymographische Versuche ergaben recht schwankende Resultate. Der Druck selbst wurde im Allgemeinen unverändert oder gesunken gefunden, die Pulsfrequenz erschien beschleunigt, die einzelnen Wellen niedriger als normal.

4. Wurde zuerst Chloral und dann Coffeïn gegeben, so blieb der Druck auf der durch Chloral erreichten Höhe stehen. Die Pulsfrequenz nahm nach wie vor zu.

5. Die Frequenzbeschleunigung der Herzcontractionen wird durch eine Erregung der herzbeschleunigenden Fasern erklärt. Vaguslähmung war nämlich nicht

---

[90]) Effets physiol. et thérap. des aliments d'épargne. Paris 1871.
[91]) Pflüger's Arch. f. d. gesammte Physiol. Bd. V. 1872.

nachweisbar, und das nach Atropin — in Folge von Lähmung sämmtlicher Hemmungsapparate[92]) — sehr stark und schnell arbeitende Herz wurde durch Coffeïn zu noch höherer Frequenz angeregt.

6. Ausserdem wird für die Erklärung der zugleich beobachteten Frequenzbeschleunigung und Blutdrucksenkung eine lähmende Wirkung des Coffeïns auf hypothetische „cardiotonische Fasern" verantwortlich gemacht, die für die Herzwand dieselben Functionen besitzen sollten, wie die vasoconstrictorischen Nerven für die Gefässwände.

Ueber die der chronologischen Reihenfolge nach nun zu besprechende Arbeit von Bennett[93]) habe ich schon im ersten Capitel eingehend referirt. Ich wiederhole hier nur, dass Bennett alle Eigenschaften, die dort[94]) für das Theobromin aufgezählt worden sind, auch dem Coffeïn zuschreiben will.

Eine die ganze Coffeïnlitteratur kritisch sichtende und durch zahlreiche eigene Untersuchungen erweiternde Studie ist die von Binz[95]), der inhaltlich die kurze Noiz desselben Forschers aus dem Jahre 1872[96]) und die Inaugural-Dissertation von Peretti[97]) anzureihen sind.

Binz macht auf den in den oben citirten Arbeiten von Leven und Aubert waltenden Widerspruch aufmerksam: dass der eine Forscher nach Coffeïnvergiftung Pulsbeschleunigung mit, der andere ohne Blutdrucksteigerung constatirt habe. Er prüft die Frage daher noch einmal und kommt zu dem Schlusse, dass physiologische Dosen unseres Mittels (wie sie Leven angewendet hatte) den Blutdruck erhöhen, während toxische Dosen (wie sie Aubert benutzt hatte) allerdings eher ein Sinken des arteriellen Druckes bewirken. Auch Binz kommt — da experimentelle Ausschaltung des Vagus die Resultate in nichts änderte — zu dem Schlusse, dass das Coffeïn direct auf das — auch in

---

[92]) s. Schmiedeberg, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig. 1870. pg. 50.
[93]) Edinburgh. medic. journal. Octob. 1873.
[94]) pag. 12.
[95]) Arch. f. experim. Path. und Pharmakol. IX. pg. 31. 1878.
[96]) Berl. klinische Wochenschr. 1872. pg. 104.
[97]) Inaug.-Diss. Bonn 1875.

der Frequenz seiner Contractionen stets beeinflusste — Herz wirke. Doch macht er ausdrücklich darauf aufmerksam, dass weitere Untersuchungen zur Klarstellung etwaiger vasomotorischer Wirkungen des Coffeïns noch fehlen.

Aus der Arbeit von Kobert[98]), die eigentlich ganz andere Ziele verfolgt, erscheint mir, im Hinblick auf einige später zu streifende Fragen, folgender Passus erwähnenswerth: Verf. constatirte, worauf auch schon Johannsen[99]), Rossbach und Harteneck[100]), Rabuteau und Eustratiades[101]) (später auch Sée und Lapicque[102])) hingewiesen hatten, dass das Coffeïn in mässiger Dosis die Leistungsfähigkeit der Muskeln steigert.

Skinner[103]) bestätigte nur, was die bisher genannten Forscher bezüglich der Blutdruckverhältnisse bereits constatirt hatten.

Leblond[104]) fügt seiner sehr dankenswerthen Monographie über das Coffeïn eine Reihe eigener Untersuchungen bei, welche in einigen Punkten von dem bisher Gesagten abweichen: Er findet nach physiologischen Dosen constant eine Pulsverlangsamung, die aber mit einer gesteigerten Energie der einzelnen Contractionen einhergeht. Die niemals fehlende Blutdrucksteigerung wird als vasomotorischer Effect erklärt.

Auf letzteren legt auch v. Schroeder[105]) das Hauptgewicht in der Deutung der Coffeïnwirkung. Er wies darauf hin, dass die Blutdrucksteigerung nach Coffeïn ausbleibt, wenn das vasomotorische Centrum vorher durch Chloral gelähmt ist. Er constatirte ferner, dass auch die diuretische Wirkung des Coffeïns nur dann zu Stande kommt, wenn die Vasomotoren (z. B. durch Chloral) gelähmt resp. die Nierengefässnerven mechanisch zerstört sind, und er deutete diesen Befund so, dass im Coffeïn zwei einander entgegenarbeitende Momente vor-

---

[98]) Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. XV. pg. 63. 1882.
[99]) Inaug.-Diss. Dorpat 1869.
[100]) Rossbach, Pharmakol. Untersuchungen. III. 1879. pg. 49.
[101]) Comptes rendus. Bd. 71. pg. 426 u. 732. 1870.
[102]) Bull. de l'académie de médec. No. 10, 1890.
[103]) Bullet. de thérap. Bd. 111, pg. 29. 1886.
[104]) Etude physiol. et thérapeut. de la caféine. Paris 1883. b. Doin.
[105]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. XXII. pg. 39. 1885.

handen seien, deren eines — die vasoconstrictorische Wirkung — die Diurese vermindere, während das andere — ein auf die Nierenepithelien ausgeübter Reiz[106]) — dieselbe steigere; schalte man nun künstlich das eine der beiden Momente aus, so erlange das andere das Uebergewicht und offenbare seine Wirkung[107]).

Ganz ähnliche Ansichten vertheidigen zwei weitere Arbeiten von Filehne[108]) und Wagner[109]). Es sei mir erlaubt, die von letzterem am Schlusse seiner Studie zusammengestellten Schlusssätze kurz zu recapituliren. Sie repräsentiren ungefähr den heutigen Stand der schwebenden Frage:

1. Die Pulsverlangsamung nach kleinen Dosen Coffeïn ist nicht constant.

2. Mittlere und grössere Dosen vermehren die Pulsfrequenz. Die Vermehrung beruht auf einer directen Reizung der Beschleunigungsnerven des Herzens.

3. Kleinere Dosen erzeugen eine Steigerung des Blutdruckes, grössere eine mit der Dosis steigende Herabsetzung desselben.

4. Die Blutdrucksteigerung wird in erster Linie durch eine Reizung des vasomotorischen Centrums hervorgerufen; alle anderen Wirkungen des Coffeïns sind für die Blutdrucksteigerung von keiner oder nur sehr untergeordneter Bedeutung.

5. Worin das Fallen des Blutdrucks nach grösseren Dosen seinen Grund hat, ist noch unentschieden[110]).

6. Die Einwirkung auf das Herz ist sowohl vom Digitalin wie vom Helleboreïn verschieden.

Von einer ganz anderen Seite her suchten einige neuere Forscher der Lösung unserer Frage näher zu kommen.

---

[106]) s. Munk, Virch. Arch. Bd. 107. pg. 291.

[107]) In neuester Zeit haben Cervello und lo Monaco (Arch. per le Scienc. medic. XIV. No. 7) die Irrigkeit der v. Schroeder'schen Schlüsse dadurch zu erweisen gesucht, dass sie die Coffeïndiurese auch dann eintreten sahen, wenn keinerlei gefässlähmende Gifte vorher applicirt worden waren.

[108]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886. pg. 76f.

[109]) Inaug.-Diss. Berlin 1885.

[110]) Lazzaro (Ann. di chimica. Febbr. 1890, pg. 92) sucht sie durch Lähmung der Herzganglien zu erklären.

R. Maki[111]) war der erste, der mit Hilfe des von Williams[112]) angegebenen Apparates eine Prüfung der Coffeïnwirkung vornahm. — Das genannte Instrument, das Maki nach einigen Richtungen hin modificirte, giebt die Möglichkeit, ein Froschherz von allen nervösen Verbindungen zu lösen und es dann durch ein Canülensystem künstlich zu durchbluten. Setzte nun Maki seiner Durchströmungsflüssigkeit Coffeïn zu, so gelang es ihm nur in ganz vereinzelten Fällen, eine Steigerung der Herzkraft oder eine Beeinflussung der Pulszahl nachzuweisen.

Nach einer ähnlichen, von Donaldson und Stevens[113]) angegebenen Methode verfuhr Beyer[114]), der aber zu ganz abweichenden Schlüssen gelangt. Er arbeitete an Fröschen und Landschildkröten, in denen nach Enthirnung und Rückenmarkszerstörung ein künstlicher Kreislauf eingerichtet wurde. Die Schwankungen der Herzarbeit wurden von einem Manometer mit Schwimmer auf einer rotirenden berussten Trommel aufgezeichnet, die Veränderungen im Gefässsystem wurden nach der wechselnden Geschwindigkeit des aus den Venencanülen austropfenden Blutes bestimmt. Als Ergebnisse der Beyer'schen Untersuchungen seien folgende Beispiele angeführt:

I. 610 g schwere Schildkröte. Enthirnung, Rückenmarkszerstörung. Rindsblut und Ringer's Salzgemisch 1:1 als Durchströmungsflüssigkeit. In 300 ccm der letzteren 0,2 g Bromcaffeïn. — Erfolg: Die Pulsfrequenz stieg von 38 auf 45. Die Contractionen wurden kräftiger, die Leistung des Herzens stieg von 44 bis auf 51 mm Hg.

Wurden nun zu je 300 ccm Durchströmungsflüssigkeit weitere 0,4 g Bromcaffeïn zugesetzt, so nahm die Pulsfrequenz und die Herzleistung mehr und mehr ab. (22 Schläge, 26 mm Hg), doch erholte sich das Herz bald durch normales Blut.

II. Die Menge des aus den Venen abfliessenden Blutes nahm bei Coffeïndurchleitung mehr und mehr zu

[111]) Inaug.-Diss. Strassburg 1884.
[112]) Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. XIII. pg. 1. 1881.
[113]) Journ. of physiol. IV. pg. 165.
[114]) Americ. journal. 179. pg. 48. N. S. July 1885.

(bis auf das Dreifache). Daraus schliesst Beyer auf eine durch das Mittel bedingte Gefässerweiterung. (Letztere hatte übrigens auch schon I. Munk[115]) bei seinen Nierendurchleitungsversuchen gefunden.)

Zu fast analogen Schlüssen wie Beyer kam auch Dreser[116]). Er prüfte den Einfluss des Coffeïns auf die Herzkraft an einem modificirten Williams'schen Apparat, welcher gestattete, die vom Herzen zu überwindenden Lasten in beliebiger Weise zu verändern und so ein directes Maass für die Energie der einzelnen Contractionen zu gewinnen. Dreser spricht die von ihm in dieser Weise gefundenen Resultate in folgenden Sätzen aus:

1. Das Pulsvolumen wird durch Coffeïn erhöht. — Somit ruft dieses Gift am Herzen eine Veränderung hervor, die einer Vergrösserung der Länge der Muskelfaser gleich zu setzen wäre.

2. Die absolute Kraft des Herzens wird durch Coffeïn gesteigert. Die Giftwirkung wäre einer Vergrösserung des physiologischen Querschnitts des Herzens gleichbedeutend.

Eigene Untersuchungen.

Die wenigen von mir über die Wirkungsweise des Coffeïns angestellten Versuche beanspruchen nicht, etwas neues für die Lösung der schwebenden Frage herbeizubringen. Sie können nur das, was die neueren Forscher auf diesem Gebiet gefunden haben, bestätigen.

Als Versuchsthiere benutzte ich Kaninchen und Katzen. — Das Gift selbst verwendete ich in der Form des leicht löslichen Coffeïnum natrio-benzoicum (enthaltend 50% reinen Coffeïns).

Die Applicationsweise war eine intravenöse. — Es sei mir erlaubt, einige meiner Versuchsprotokolle als Beispiele anzufügen.

Versuch IV.

11. VI. 1891. Helles Kaninchen von 1300 g Gewicht.

4 U. Canüle in der Vena saphena dextra. Tracheotomie.

4 U. 8 M. Thier am Kymographion.

---

[115]) Virch. Arch. 107. pg. 291.

[116]) Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. XXIV. pg. 220.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10″	Bemerkungen
4,8	106	21	normal.
4,10	106	21	
4,11			10 cg Curare subcutan.
4,33			künstliche Athmung.
4,33—5,3	Curareschwankungen 99—102	20—22	
5,4			2 cg Coffeïn.
5,4 —5	Der Druck sinkt rapide bis auf 52, erhebt sich aber bald wieder		
5,6 —12	114—137	22	
5,14			2 cg Coffeïn.
5,15	Der Druck sinkt bis 34		
5,16—24	107—129	22	
5,25			1 cg Coffeïn.
5,26	Der Druck sinkt bis 44		
5,29—36	96—100	?	
5,37			1 cg Coffeïn.
5,38	Der Druck sinkt bis 32		
5,40	90		
5,42			Versuch abgebrochen.

Gesammtmenge des verwendeten Coffeïns:
0,08 g als 0,16 g des Doppelsalzes.

Man lernt aus obigem Versuche, dass das Coffeïn in kleiner Dosis den Blutdruck um 20—30 mm steigert. Grössere Dosen lassen diese Steigerung wieder schwinden. Auffällig erschien das rapide Sinken des Blutdrucks unmittelbar nach der Injection.

Ein Einfluss auf Pulsfrequenz und Wellenhöhe war nicht deutlich.

Versuch V.

15. VI. 1891. Graues Kaninchen von 1750 g Gewicht.

2 U. 45 M. Canüle in der Vena saphena sinistra. Tracheotomie.

3 U. 2 M. Thier am Kymographion.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10″	Bemerkungen
3,8			5 cg Curare.
3,20			künstl. Athmung.
3,21—30	102—106	23	
3,30	Druck steigt bis 220		Erstickungsversuch.
3,41—44	99—103	23	
3,44			1 cg Coffeïn.
3,45—53	111—116	21	
3,53			1 cg Coffeïn.
3,54—58	119—120	17	
3,58	Druck steigt bis 200		Erstickungsversuch.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10″	Bemerkungen
4,4 —7	113	17	
4,7			1 cg Coffeïn.
4,7 —13	119—124	16	
4,13			1 cg Coffeïn.
4,13—18	124	16	
4,18			1 cg Coffeïn.
4,19—22	128	14—15	
4,22			1 cg Coffeïn.
4,22—25	124	16	
4,25			1 cg Coffeïn.
4,27—29	127	18	
4,42			1 cg Coffeïn.
4,42—45	122	14	
5,5	Druck steigt bis 190		Erstickungsversuch.
5,30—32	120	?	
5,33			2 cg Coffeïn.
5,34	Druck sinkt bis 50		
5,50	steigt dann bis 112	?	
5,51			2 cg Coffeïn.
5,51—56	Druck sinkt bis 50 steigt dann bis 120		
5,56			1 cg Coffeïn.
5,59	120		

Gesammtmenge des verwendeten Coffeïns:
13 cg als 26 cg des Doppelsalzes in 6,5 ccm Wasser.

Auch in diesem Versuche zeigt sich eine deutliche Blutdrucksteigerung nach Coffeïninjection, der bei Application grösserer Dosen ein rapides Sinken des Drucks vorhergeht.

Die Pulsfrequenz nahm ab.

Die Pulswellen erschienen zuerst etwas grösser, dann kleiner als normal.

Versuch VI.

7. VII. 1891. Mittelgrosser, weisser Kater.

2 U. 1 g Chloralhydrat per os in 20 ccm Wasser.

4 U. 57 M. Thier — völlig narcotisirt — am Kymographion.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in in ″	Bemerkungen
4,57—5,10	82—86	11	
5,10			0,1 Chloral intravenös.
5,10—15	54	12—15	
5,15 } 5,20 }			je 0,1 Chloral intravenös.
5,20—30	40—44	9—11	
5,30			0,01 Coffeïn.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10″	Bemerkungen
5,30—35	43	10—11	
5,35			0,01 Coffeïn.
5,35—40	44	9—10	
5,40			0,01 Coffeïn.
5,40—43	46	9—10	
5,43			0,01 Coffeïn.
5,43—48	45	9—10	
5,48			0,01 Coffeïn.
5,48—51	48	9—11	
5,51			0,01 Coffeïn.
5,51—54	48	9	
5,54			0,01 Coffeïn.
5,54—57	48	8—10	
5,57			0,01 Coffeïn.
5,57—6,1	50	10	
6,1			0,01 Coffeïn.
6,1 —11	49	8—9	
6,11			0,01 Coffeïn.
6,11—15	48	10	
6,15			0,01 Coffeïn.
6,15—23	50	9	
6,23			0,06 Helleboreïn.
6,23—24	107	2—3	
6,26			Druck sinkt zur Abscisse. Thier todt.

Gesammtmenge des verwendeten Coffeïns:
11 cg als 22 cg des Doppelsalzes.

In diesem Versuche kam eine Blutdrucksteigerung durch Coffeïn, in Folge der vorhergegangenen Blutdruckherabsetzung durch Chloral, nicht zu Stande.

Die Pulsfrequenz blieb ziemlich constant. — Die Wellenhöhe nahm beträchtlich zu: von normal 1 mm Höhe bis zu 10—11 mm Höhe.

Das zum Schluss gegebene Helleboreïn trieb den Druck rapide in die Höhe; die Pulsfrequenz nahm beträchtlich ab, die Wellenhöhe stieg auf 26—34 mm.

Schlussbemerkungen.

Versuche ich die aus meinen Experimenten sich ergebenden Schlüsse zu ziehen, die, wie ich wiederholentlich bemerken will, nur die von früheren Untersuchern, (deren Namen ich in Klammern beifüge) gefundenen Thatsachen bestätigen, so lauten dieselben folgendermaassen:

1. Das Coffeïn bewirkt in kleinen Dosen eine Er-

höhung des arteriellen Blutdrucks, grössere Dosen verhindern diese Steigerung (Leven, Aubert, Bennett, Binz).

2. Diese Blutdruckbeeinflussung ist die Folge des durch Coffeïn veränderten Reizzustandes des vasomotorischen Centrums (v. Schroeder, Filehne, Wagner).

3. Ausserdem aber kommt dem Coffeïn eine direct auf das Herz gerichtete Wirkung zu, die sich in Pulsfrequenz und Wellenhöhe erst als Reizung, dann als Lähmung documentirt (Leven, Beyer, Dreser etc.).

4. Diese Herzwirkung ist eine die Muskelsubstanz selbst angreifende und entspricht der Wirkung des Coffeïns auf die periphere Musculatur (Albers, Kobert etc.).

5. Die Herzwirkung des Coffeïns ist eine vom Helleboreïn verschiedene (Wagner).

Capitel III.

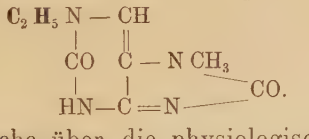
Einige andere Xanthinderivate.

1. Aethyltheobromin.

Das Aethyltheobromin $C_9H_{12}N_4O_2$ wurde von Philips[117]) aus Theobrominsilber und Aethyljodid gewonnen und von E. Fischer[118]) seiner Constitution nach klargestellt.

Es ist eine schwache Base und besteht aus kleinen, weissen, bei 270° schmelzenden Crystallen, die in heissem Wasser leicht löslich sind.

Seine Constitution ist die folgende:



Da Versuche über die physiologische Wirkung des Aethyltheobromins bis jetzt noch fehlten, so stellte ich einige Experimente an Fröschen, Kaninchen und Katzen an, deren Resultate sich in folgenden Sätzen zusammenfassen lassen:

---

[117]) Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. 9. pg. 1308.
[118]) Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. 15. pg. 33.

1. Das Aethyltheobromin ist ein sehr heftiges Gift. Für Frösche ist die tödtliche Dosis 1 mg, für Katzen und Kaninchen 4—5 cg pro Kilo Thier.

2. Die augenfälligste Wirkung des Giftes ist eine krampferregende. — Die — theils klonischen, theils tetanischen — Krämpfe gehen vom Grosshirn aus.

3. Die Sensibilität erscheint herabgesetzt, die Rückenmarksreflexe sind daher erloschen. — Die Oblongatareflexe bleiben lange erhalten.

4. Der Eintritt der Krämpfe wird durch Einleitung der künstlichen Athmung verhindert[119]).

5. Der Tod erfolgt unter den Symptomen der Lähmung des Rückenmarks und der Oblongata.

6. Der Sectionsbefund ist ein fast völlig negativer. — Auffällig erschien aber die sehr frühzeitig, oft schon unmittelbar mit dem Tode eintretende Muskelstarre.

7. Ein Einfluss des Aethyltheobromins auf Herz und Blutdruck ist bei Darreichung physiologischer Dosen nicht nachweisbar. Bei toxischen Dosen sinkt der Blutdruck allmählich. Pulsfrequenz und Wellenhöhe bleiben nahezu unverändert.

Folgende Proben meiner Versuchsprotokolle mögen die unter 7. aufgeführten Schlüsse beweisen.

Versuch VII.

16. VII. 1891. Grosse, helle Katze.

3 U. 10 Min. 0,04 g Morphium subcutan. — Tracheotomie.

4 U. 40 M. Thier am Kymographion. — Canüle in der linken Vena jugularis.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10 "	Bemerkungen
4,37—4,57	116—120	19—20	
4,58			5 mg Aethyltheobromin.
4,58—5,4	120	18—19	
5,5			1 cg Aethyltheobromin.
5,5 —15	124	20	lebhafte Unruhe!
5,15			1 cg Aethyltheobr.
5,15 —22	120	?	
5,23			1 cg Aethyltheobr.
5,23—30	120	?	
5,30			1 cg Aethyltheobr.

[119]) s. Uspensky, Arch. f. (Anatom. u.) Physiol. 1868. pg. 74.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10"	Bemerkungen
5,30—39	118	19—20	
5,39			1 cg Aethyltheobr.
5,39—46	117—119	19	
5,46			1 cg Aethyltheobr.
5,46—6	108	?	
6,1			1 cg Aethyltheobr.
6,1 —9	106	20—21	
6,10			1 cg Aethyltheobr.
6,10—18	94	?	
6,18			1 cg Aethyltheobr.
6,20	80	?	
6,27	Abscisse		Thier todt.

Gesammtmenge des verwendeten — intravenös applicirten — Aethyltheobromins:

9,5 cg mit benzoësaurem Natron ana in Wasser q. s. gelöst.

Versuch VIII.

14. VII. 1891. Grosser, heller Kater.

4 U. 0,02 g Morphium subcutan. — Tracheotomie.

4 U. 30 M. Thier am Kymographion.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen
4,37—5,5	143—145	
5,6		1 cg Aethyltheobr.
5,6 —45	122—125	
5,46		2 cg Aethyltheobr.
5,47—58	104—126	
6		2 cg Aethyltheobr.
6,1 —12	104—105	Vielfache Unruhe — Krämpfe — bewirkten starke Druckschwankungen
6,12		2 cg Aethyltheobr.
6,12—25	99—100	
6,25		2 cg Aethyltheobr.
6,25—45	90—94	
6,45		2 cg Aethyltheobr.
6,45—50	90	
7		Fortgesetzte lebhafte Unruhe. Versuch abgebrochen.

Gesammtmenge des — subcutan — applicirten Aethyltheobromins:

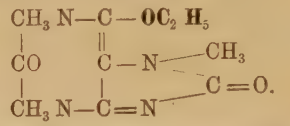
11 cg mit benzoësaurem Natron ana in Wasser q. s. gelöst.

2. Aethoxycoffeïn.

Das Aethoxycoffeïn $C_{10}H_{12}N_4O_3$ wurde von E. Fi-

scher[120]) dargestellt, indem er das Silbersalz des Hydroxycoffeïns mit Aethyljodid behandelte. Es besteht aus glänzenden, weissen Nadeln, die bei 140° schmelzen und in den gewöhnlichen Lösungsmitteln sehr schwer oder gar nicht löslich sind.

Die Constitution des Mittels ist:



Physiologische Untersuchungen über das Aethoxycoffeïn stammen besonders von Filehne[121]). Er fand bei Fröschen (Esculenten und Temporarien), dass sich der Thiere nach Vergiftung mit unserem Stoffe eine eigenthümliche Mattigkeit und Betäubung bemächtigte; Athmung und Herzschlag blieben dabei gut und kräftig. — Wurden die Dosen über 30 mg gesteigert, so war eine völlige Paralyse des Nervensystems das Resultat. Das Ultimum moriens blieb auch dann noch das lange und stark fortpulsirende Herz.

Ganz Aehnliches ergab sich auch an Warmblüterversuchen. 0,5 g wurden hier als die schlafbringende, 1—2 g als die letale Dosis gefunden. — Blutdruckversuche mit Aethoxycoffeïn und dem ähnlich wirkenden Methoxycoffeïn liessen einen dem Coffeïn ähnlichen Einfluss auf Herz und Gefässe erkennen. — Auch bei Versuchen an Menschen wurde nach 0,5 g eine Zunahme der Pulsspannung und ein subjectives Gefühl verstärkter Herzarbeit gefunden.

v. Schroeder[122]) zog ebenfalls das Aethoxycoffeïn in den Kreis seiner — speciell dem Studium der Diurese gewidmeten — Untersuchungen und es gelang ihm, eine gewisse Nierenwirkung des Mittels zu constatiren.

Weitere, grösstentheils klinische Untersuchungen über den vorliegenden Stoff stammen von Dujardin-Beaumetz[123]) und Chabot[124]). Beide Forscher verwendeten das Mittel mit Erfolg bei Migränekranken. Sie

[120]) Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. 14. pg. 640.
[121]) Archiv f. (Anatom. und) Physiol. 1886. pg. 76.
[122]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. XXIV. pg. 85. 1887
[123]) Bullet. de thérap. CX. 1886. 30. März.
[124]) Bullet. de thérap. CXI. 1886. 5. Sept.

schreiben die Heilerfolge speciell seinen narkotischen Eigenschaften zu.

Ich selbst stellte nur zwei Versuche mit Aethoxycoffeïn an, und zwar gab ich es als Emulsion durch eine in den Oesophagus gebundene Sonde. Die Versuche fielen nicht ganz eindeutig aus, indem das eine Mal der Blutdruck, wenn auch gering, so doch deutlich stieg, während er das andere Mal nahezu constant blieb. Vielleicht ist das nur im letzteren Falle vorher angewendete Morphium für diese Abweichung verantwortlich zu machen.

Die Pulsfrequenz nahm ab.

Wesentliche Schwankungen in der Wellenhöhe waren nicht zu verzeichnen.

Folgendes sind die Protokolle meiner beiden Versuche.

Versuch IX.

17. VII. 1891. Graue Katze. Oesophagotomie.
0,04 g Morphium subcutan.
6 U. 5 M. Thier am Kymographion.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen
6,5 —16	123—126	
6,17		0,2 Aethoxycoffeïn
6,17—27	104	
6,27		0,2 Aethoxycoffeïn
6,27—40	104—107	
6,40		0,2 Aethoxycoffeïn
6,40—48	108—110	
6,49		0,2 Aethoxycoffeïn
6,50—7	96—102	
7		0,2 Aethoxycoffeïn
7,2 —9	87	
7,18	52	
7,25	38	
7,35	Abscisse	Thier todt.

Gesammtmenge des verwendeten Aethoxycoffeïns: 1,0 g in Wasser q. s. als Emulsion.

Versuch X.

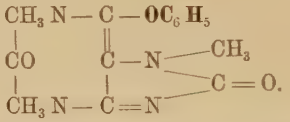
20. VII. 1891. Mittelgrosses, helles Kaninchen.
Keine Narkose. Oesophagotomie.
4 U. 13 M. Thier am Kymographion.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10 "	Bemerkungen
4,13—23	98—102	21—23	
4,23			0,2 Aethoxycoffeïn.
4,23—39	106—112	22—23	
4,39			0,2 Aethoxycoffeïn.
4,39—54	114—118	20—21	
4,55			0,2 Aethoxycoffeïn.
4,55—5,11	112—113	19—20	
5,11			0,2 Aethoxycoffeïn.
5,11—31	114—116	17—18	
5,31			0,2 Aethoxycoffeïn.
5,31—47	112	15—16	
5,52	64	14	
5,54	20	?	
5,56	Abscisse		Thier todt.

Gesammtmenge des verwendeten Aethoxycoffeïns: 1,0 g in Wasser q. s. als Emulsion.

3. Phenoxycoffeïn.

Das Phenoxycoffeïn ist ein chemisch und physiologisch dem Aethoxycoffeïn sehr nahe verwandter Körper. Seine Constitution ist:



Was meine Versuche mit diesem Mittel anlangt, so erschien mir letzteres insofern sehr interessant, als es einen Theil der Coffeïnwirkungen repräsentirt, während andere, jenem Stoffe zukommende Einflüsse hier vermisst werden. Trotz einer ziemlich hohen Dosis nämlich änderte sich bei Phenoxycoffeïnvergiftung der Blutdruck so gut wie gar nicht (Fortfall der dem Coffeïn eigenthümlichen Vasomotorenwirkung), das Herz dagegen zeigte sich (wie auch beim Coffeïn) afficirt, indem die Pulsfrequenz mehr und mehr abnahm, die Wellenhöhe dagegen um das 8—10fache wuchs.

Folgendes Protokoll diene als Beispiel:

Versuch XI.

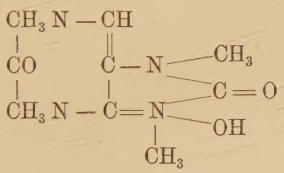
23. VII. 1891. Graue Katze.
Oesophagotomie. Keine Narkose.
3 U. 53 M. Thier am Kymographion.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10 "	Bemerkungen
3,53—4,8	159—164	18—19	normal.
4,17—18	165	19—20	
4,19			0,1 Phenoxycoffeïn.
4,20—30	156—161	19	
4,31			0,1 Phenoxycoffeïn.
4,33—40	157—162	20	
4,42			0,1 Phenoxycoffeïn.
4,43—52	153—156	18	
4,52			0,1 Phenoxycoffeïn.
4,53—5,5	166	15—17	
5,5			0,1 Phenoxycoffeïn.
5,5—21	158—162	14—16	
5,21			0,2 Phenoxycoffeïn.
5,21—35	152—154	12—13	
5,35			0,2 Phenoxycoffeïn.
5,35—36	152—161	12—13	
			Versuch abgebrochen.

Gesammtmenge des verwendeten Phenoxycoffeïns: 0,9 g in Wasser q. s. als Emulsion.

4. Methylcoffeïnhydroxyd.

Diese von E. Schmidt[125]) dargestellte Base besteht aus grossen, triclinen, in Wasser leicht löslichen Crystallen. Ihre Constitution ist:



In ihrer physiologischen Wirkung verhielt sie sich dem Phenoxycoffeïn analog: der Druck sank ein wenig, die Pulsfrequenz nahm ab, die Höhe der Pulswellen stieg auf das 4—5fache des Normalen.

Folgendes Protokoll diene als Beispiel:

Versuch XII.

21. VII. 1891. Kleine, schwarze Katze.
Keine Narkose. Canüle in der linken Vena jugularis.
3 U. 50 M. Thier am Kymographion.

---

[125]) Annal. d. Chemie u. Pharm. 217. pg. 286.

Uhr	Mittlerer Blutdruck	Pulse in 10″	Bemerkungen
3,50—4,10	149—154	19—20	
4,10			7 mg Methylcoffeïnhydroxyd.
4,11—14	137—141	16—18	
4,15			do.
4,15—20	120	18—19	
4,21			do.
4,21—25	123—125	17—19	
4,25			do.
4,25—29	116—118	16—18	
4,30			do.
4,30—35	105—107	18	
4,35			do.
4,35—41	101—108	17—18	
4,41			do.
4,41—46	114	?	
4,46			do.
4,46—51	104—109	16	
4,51			do.
4,51—57	100—108	15	
4,57			do.
4,57—5,2	104	15	
5,2			do.
5,2 —6	107	14—15	
5,6			do.
5,6 —11	104—106	14	
5,11			do.
5,12—15	106—108	14	
			Versuch abgebrochen.

Gesammtmenge des verwendeten Methylcoffeïnhydroxyds:

0,91 g in 13 ccm Wasser gelöst.

Vorstehende Versuche wurden im Sommer-Semester 1891 im pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg ausgeführt, und ich betrachte es als meine angenehme Pflicht, dem Leiter desselben, meinem hochverehrten Lehrer, Hrn. Prof. Dr. v. Schroeder für die freundliche Anleitung und Unterstützung, sowie dem Assistenten des Instituts, Hrn. Dr. R. Gottlieb für die stets bereitwillig gewährte liebenswürdige Hilfe meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Thesen.

I.

Es ist eine den meisten Edelmetallen gemeinsame Eigenschaft, auf die Nierenepithelien reizend zu wirken.

II.

Die Dystrophia muscularis progressiva ist eine in Symptomen und pathologischer Anatomie scharf von der Amyotrophia spinalis zu sondernde Krankheit.

III.

Die mikroskopische Differentialdiagnose zwischen miliarem Tuberkel und Gummi kann nur durch den Nachweis des Tuberkelbacillus gestellt werden.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Wilhelm Cohnstein, Sohn des pract. Arztes Dr. med. Cohnstein zu Berlin, evangelischer Confession, wurde am 27. April 1870 zu Berlin geboren. Seine Schulbildung genoss derselbe zunächst auf dem Grossherzogl. bad. Gymnasium zu Heidelberg, von Obersecunda ab aber besuchte er das Kgl. preuss. Wilhelms-Gymnasium zu Berlin, das er Michaelis 1887 mit dem Zeugniss der Reife verliess. Das erste Semester studirte er in Berlin, das zweite in Göttingen, das dritte, vierte und fünfte wiederum in Berlin. Im letztgenannten Semester genügte er seiner halbjährigen Dienstpflicht mit der Waffe bei der 7. Compagnie Kaiser-Alexander-Garde-Grenadier-Regiments No. 1. — Das sechste, siebente und achte Semester brachte er in Heidelberg zu, das neunte führte ihn nach Berlin zurück. Am 13. Juli 1889 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 27. November 1891 das Tentamen medicum, am 8. December 1891 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen und Curse folgender Herren:

Arnold, v. Bergmann, Bernheimer, du Bois-Reymond, Czerny, Erb, Fräntzel, Hoffmann, Jurasz, Kehrer, Kossel, Landolt, Leber, Leyden, Liebreich, Lossen, Merkel, Meissner, H. Munk, von Noorden, Olshausen, Oppenheim, von Schroeder, Schwendener, Waldeyer.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser hiermit seinen aufrichtigsten Dank aus.